Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.
Direktor: Prof. Dr. Keeser.

Über die Wirkungsweise von Veronal-Natrium, Veronal-Magnesium und Keradorm

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hansischen Universität

vorgelegt von

Heinz Hinsch
Zahnarzt aus Stade

Hamburg 1937

Hansa-Druckerei R. Stelzer - Stade

Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf.
Direktor: Prof. Dr. Keeser.

Über die Wirkungsweise von Veronal-Natrium, Veronal-Magnesium und Keradorm

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hansischen Universität

vorgelegt von

Heinz Hinsch

Zahnarzt aus Stade

Hamburg 1937

Hansa-Druckerei R. Stelzer - Stade

Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

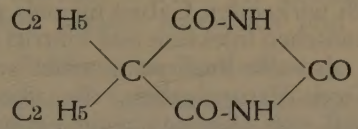
Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Die Klasse der Schlafmittel spielt in der Medizin eine große Rolle. Den Einschlafmitteln, deren Wirkung zwar sehr schnell eintritt, dafür aber nicht von sehr langer Dauer ist, stehen die Durchschlafmittel gegenüber, die infolge ihrer langen Verweildauer im Organismus eine zwar nicht prompt einsetzende, dafür jedoch eine umso länger anhaltende Wirkung entfalten.

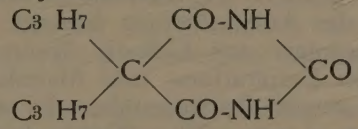
Zu diesen Durchschlafmitteln rechnet man u. a. die Barbitursäurederivate. Es ist der Forscherarbeit von Fischer und Mering (1) zu verdanken, daß in der Diäthylbarbitursäure ein Mittel gefunden wurde, das nach eingehender Untersuchung von zahlreichen Aerzten und Klinikern als ein gutes Mittel gegen Schlaflosigkeit angesehen werden kann.

Auf Grund ihrer Untersuchungen kamen für Fischer und Mering in Betracht:

der Diäthyl-malonylharnstoff



und der Dipropyl-malonylharnstoff



bei denen die hypnotische Wirkung so stark in den Vordergrund tritt, daß ihre Prüfung am Menschen gerechtfertigt erschien.

Der Diäthyl-malonylharnstoff wurde unter dem Namen „Veronal" in den Arzneischatz eingeführt.

Da Veronal sehr schlecht wasserlöslich (1:145) ist, suchte und fand man im Natriumsalz dieser Verbindung ein schon im Verhältnis 1:5 lösbares Mittel.

Die gute und ausreichend lange Wirkung des Veronals hat ihren Grund in der schweren Zerstörbarkeit dieser Verbindung durch den Organismus sowie in der langsamen Ausscheidung, die hauptsächlich durch den Urin erfolgt, wie u. a. die Befunde von Bachem (2) ergeben haben.

Auf Grund seiner Versuche kam Klimesch (3) zu der Ansicht, daß nur die freien Barbitursäuren fähig seien, in das Nervensystem

einzudringen, während die Natriumsalze, als welche die Barbitursäuren im Blute kreisen, nicht lipoidlöslich und darum weniger wirksam seien. Die Wirkung trete umso schneller ein, je mehr freie Barbitursäure abdissoziiert werde. Die Dissoziationsfähigkeit beträgt beim Veronal 23%.

Neben der schlafmachenden Wirkung kann Veronal als auffälligstes Symptom einen jähen Temperaturabfall hervorrufen. Kleist (4) war der erste, der auf diese Eigenschaft hinwies.

Aus der Temperaturerniedrigung schloß er, daß die Veronalwirkung ungefähr drei Stunden nach der Einnahme am stärksten ist.

Hoffmann (5) bestätigte Kleists Angaben, meinte aber, der Temperaturabsturz könne auch die Folge einer nach Veronalgaben verstärkten Hautdurchblutung sein, und suchte seine Ansicht durch Köhlers (6) Selbstversuch zu stützen.

Würde Veronal intravenös gegeben, so wirkte es nach Kleist sofort und führte bei Verabfolgung ausreichend großer Dosen augenblicklich zu schweren komatösen Zuständen.

Starkenstein (7) konnte letzteres nicht bestätigen, da er auch bei sicher tödlich wirkenden Gaben niemals eine völlige Aufhebung des Intervalles zwischen Injektion und Eintritt der Wirkung feststellte. Demnach kann also die Resorption nicht sofort stattfinden.

Nach größeren Veronalgaben, die über die therapeutischen hinausgingen, ließ sich allgemein eine Verlangsamung der Atmung mit Volumenverminderung feststellen. Diese Erscheinung wird durch eine Lähmung des Atemzentrums bedingt, da der CO_2-Reiz im Veronalschlaf weniger zur Geltung kommt, obwohl die CO_2-Spannung in der Exspirations- und Alveolarluft zunimmt.

Jacobj (8) vertritt demgegenüber die Ansicht, der Grund der Atemschädigung sei zum größten Teil in der Wirkung des Veronals auf die Lungenkapillaren zu suchen.

Nach Vogt (9) bewirkt Veronal außerdem eine Schädigung des Kreislaufes und des Herzens, die sich in Dilatation, Drucksteigerung in beiden Vorhöfen, Herabsetzung des Minutenvolumens und erheblichem Ansteigen des Vorhofsdruckes beim Versuch, den abgesunkenen Blutdruck wieder zu heben, äußern soll.

Um die Frage zu prüfen, ob die therapeutischen und toxischen Wirkungen der verschiedenen Barbitursäurederivate mit ihrem chemischen Aufbau bzw. ihrer physikalisch-chemischen Eigenart irgendwie zusammenhängen, stellten Frei und Grand (10) Untersuchungen an und kamen, um mit Wille (11) zu reden, zu folgendem Ergebnis: Die Barbitursäurederivate, welche am schlechtesten wasserlöslich, am meisten oberflächenaktiv sowie diffusibel waren, erwiesen sich als die stärksten Narkotika.

In den folgenden Ausführungen soll über Versuche berichtet werden, die unternommen wurden, um die niedrigsten narkotischen und letalen Dosen zweier neuer Schlafmittel festzustellen. Ferner sollte untersucht werden, inwiefern sie sich von den bisher bekannten Barbitursäurederivaten in ihrer toxischen Wirkung unterscheiden.

Es handelt sich um das Magnesiumsalz der Diäthylbarbitursäure und um ein Präparat, das aus einer Mischung von Magnesium diäthylbarbituricum mit Brom-iso-valerianylharnstoff zu gleichen Teilen besteht.

Zum Vergleich wurde das bekannte Natriumsalz der Diäthylbarbitursäure herangezogen.

Veronal-Natrium (Wasserlöslichkeit 1:5) und Veronal-Magnesium (Wasserlöslichkeit 1:29) wurden in wässeriger Lösung verwendet. Das wasserunlösliche Keradorm (Veronal-Magnesium + Brom-iso-valerianylharnstoff $\overline{aa}$) wurde in schwach alkalischer Lösung verabfolgt. Für jeden Versuch wurden die Lösungen frisch zubereitet. Als Versuchstiere wurden Kaninchen und Mäuse benutzt.

A. Prüfung an Kaninchen.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden den Kaninchen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht, nachdem den Tieren 24 Stunden vorher das Futter entzogen worden war.

Da es in erster Linie auf die Ermittlung der toxischen und letalen Dosen ankam, wurden die Dosen, die nur hypnotisch wirken, außer Acht gelassen.

Die Tiere gerieten bei diesen Versuchen langsam in einen benommenen Zustand, waren aber zunächst noch fähig, sich auf allen Extremitäten, wenn auch nur mit Mühe, aufrecht zu halten.

Mit der Zunahme der Wirkung trat je nach der Höhe der gegebenen Dosis eine mehr oder weniger starke Parese erst der hinteren, dann der vorderen Extremitäten ein. Am schnellsten und ausgeprägtesten stellte sich diese Erscheinung bei der mit Veronal-Natrium behandelten Tiergruppe ein. Das ist erklärlich durch die bessere Wasserlöslichkeit und die dadurch bedingte schnellere Resorbierbarkeit des Veronal-Natrium gegenüber dem Veronal-Magnesium.

Bald waren die Tiere nicht mehr fähig, sich aufrecht zu halten; sie sanken völlig in sich zusammen und legten sich auf die Seite. Den Eintritt dieses Zeitpunktes betrachten wir als den Beginn der Narkose, da die Unfähigkeit, sich aufrecht zu halten, eine Folge der Funktionsausschaltung des Gleichgewichtssinnes durch eine Noxe

ist. So schließt z. B. Kochmann (12) aus den Versuchen von Hondelink (13), daß im Schlafzustand noch gewisse Stellreflexe vorhanden sind, die in der Narkose verloren gehen.

Für die Giftwirkung der verabreichten Dosen sprach auch das krampfartige Zittern, das mehr oder minder deutlich an verschiedenen Teilen des Rumpfes wahrnehmbar war. Durch Rütteln des Käfigs und schmerzhafte Reize waren die Tiere, denen eine narkotische Dosis verabfolgt war, nicht mehr erweckbar. Sie reagierten nur mit anfangs heftigen Zuckungen und Tretbewegungen, die mit zunehmender Narkosetiefe schwächer wurden. Auch in der schwersten Narkose erlosch das Reaktionsvermögen auf schmerzhafte Reize nicht völlig.

Während das Zittern und die Zuckungen am längsten bei den mit Veronal-Natrium vergifteten Tieren andauerten, war andererseits die Heftigkeit dieser Erscheinung viel intensiver bei der Tiergruppe, die Veronal-Magnesium erhalten hatte.

Bei allen Tieren, die mit Keradorm behandelt worden waren, traten diese Symptome nur schwach in Erscheinung.

Bei den Veronal-Magnesium-Tieren stellte sich langsam eine Lähmung der Atmung ein; ab und zu traten Hustenstöße auf, die wohl durch eine vermehrte Exsudation und Sekretion der Trachealschleimhaut unter der Einwirkung des Veronals hervorgerufen wurden.

Stöße an den Käfig, die zu Erschütterungen und darauf erfolgenden Reflexbewegungen der narkotisierten Tiere führen könnten, wurden hierbei vermieden: Denn schon Veränderungen in der Lage können die Atmung beeinflussen, und die geringsten Bewegungen vermögen eine Steigerung des Atemvolumens zu bewirken. (14).

Allgemein zeigte sich bei allen Tieren in der Narkose eine verminderte Atemfrequenz. Desgleichen nahm das Volumen der einzelnen Atemzüge stark ab.

Die Verlangsamung und Verflachung der Atmung war bei den mit Veronal-Natrium behandelten Tieren stärker als bei den Tieren, denen Veronal-Magnesium oder Keradorm appliziert worden war. Die beiden letzteren Mittel zeigten in dieser Hinsicht kaum eine unterschiedliche Wirkung.

Veronal-Natrium bewirkte im allgemeinen einen schnelleren Eintritt der Narkose mit größerer Dauer als Veronal-Magnesium und Keradorm. Trotzdem traten die Symptome der beginnenden Erholung, insbesondere die Rückkehr zur normalen Atmung, früher ein.

In den tödlich verlaufenden Fällen wurden zuletzt Unregelmäßigkeiten in der Atmung festgestellt, bisweilen setzte die Atmung aus, schließlich trat infolge Atemlähmung der Tod ein.

Krämpfe in der Agone wurden nicht beobachtet. In jedem Falle war aber nach Aufhören der Atmung der Herzschlag noch eine geraume Zeit feststellbar. Die tödliche Wirkung dürfte daher auf einer Lähmung des Atemzentrums beruhen.

Mit zunehmender Erholung bildeten sich die Symptome in umgekehrter Reihenfolge zurück, in der sie eingetreten waren: Die Pupillenstarre, die bei größeren toxischen Dosen stets eintrat, verschwand langsam; das Auge bekam mehr Glanz; die Atemzüge wurden schneller und tiefer. Bei Beginn des Erwachens versuchten die Tiere den Kopf zu heben und sich hoch zu stemmen. Es gelang ihnen nur schwach, da die hinteren Extremitäten noch paretisch waren.

Zunächst waren die Tiere noch auffallend ruhig, saßen benommen im Käfig, erholten sich aber bald.

Bei den Tieren, denen Veronal-Magnesium oder Keradorm verabfolgt war, setzte erst bei Beginn des Erwachens eine reichliche Urinentleerung ein. Die mit Veronal-Natrium gefütterten Tiere gaben dagegen schon gegen Ende, aber immerhin noch während der Narkose stärker Urin von sich.

Im einzelnen ergaben die Versuche, daß Veronal-Natrium erst bei 250 mg pro kg Körpergewicht eine Narkose von mehrstündiger Dauer verursachte. In keinem Falle wurde durch eine Dosis von 200 mg pro kg eine narkotische Wirkung erzielt. Eine Erschlaffung der Extremitäten trat zwar ein; aber stets ließen sich die Tiere aus dem Schlafe erwecken.

Nach Gaben von 350 und 400 mg pro kg trat während der Narkose Pupillenstarre ein.

Als minimal letale Dosis wurden 450 mg pro kg ermittelt. Die Tiere, denen eine höhere Dosis verabfolgt worden war, gingen ohne Ausnahme zugrunde.

Dosen von 400 mg pro kg riefen zwar eine sehr tiefe Narkose hervor, jedoch erholten sich sämtliche Tiere.

Die Wirkung des Veronal-Magnesium trat erheblich später ein; die kleinste narkotische Dosis wurde ebenfalls bei 250 mg pro kg Körpergewicht gefunden. Die Narkose erreichte aber gegenüber dem Veronal-Natrium nicht völlig denselben Grad der Tiefe; zudem war ihre Dauer kürzer.

Die minimal letale Dosis lag etwas höher als die des Veronal-Natrium; sie wurde bei 500 mg pro kg ermittelt. In den Versuchen, die mit einer Dosierung von 450 mg pro kg ausgeführt wurden, kam nur ein Tier ad exitum; der Tod trat aber erst drei Tage nach dem Erwachen ein. Hier bildete wohl eine sekundäre Pneumonie die Todesursache und nicht eine Lähmung des Atemzentrums.

Während alle Tiere, denen eine höhere Dosis als 500 mg pro kg verabreicht wurde, zugrunde gingen, überlebte bei 500 mg pro kg von vier Tieren eines. Mithin dürfte die Festsetzung von 500 mg Veronal-Magnesium pro kg Körpergewicht als minimal letale Dosis gerechtfertigt sein.

Anders verhielt sich Keradorm. Um mit diesem Mittel eine Wirkung zu erzielen, die derjenigen der beiden eben genannten Substanzen entsprach, mußten erheblich höhere Mengen verwendet werden.

Dosen bis zu 250 mg pro kg Körpergewicht bewirkten außer einer leichten Benommenheit keinerlei Erscheinungen; eine hypnotische Wirkung stellte sich erst bei 280 bis 300 mg pro kg ein.

Eine Narkose ließ sich erst durch Verabfolgung einer Dosis von 400 mg pro kg (gleich 200 mg Veronal-Magnesium) erreichen. Sie setzte nach ungefähr einer Stunde ein und verlief fast ohne irgendwelche krampfartige Erscheinungen. Die Dauer betrug etwa 5 Stunden.

Überhaupt wurden im Gegensatz zum Veronal-Natrium und Veronal-Magnesium krampfartige Symptome wie Zittern und fibrilläre Zuckungen kaum bei einem der Versuchstiere bemerkt, selbst nicht nach Verabreichung von sicher tödlich wirkenden Dosen.

Hingegen war die Speichel- und Tränensekretion der Tiere während der Narkose sehr heftig; die Atmung verlangsamte und verflachte sich ebenfalls. Die Diurese erlosch nach höheren narkotischen Dosen völlig und setzte erst beim Erwachen wieder ein.

Auch in den größten Dosen bewirkte Keradorm in keinem Falle eine Narkosedauer, wie sie mit Veronal-Natrium und Veronal-Magnesium erreicht wurde.

Eine tödliche Wirkung hatte Keradorm erst in einer Dosierung von 750 mg pro kg Körpergewicht.

B. Prüfung an Mäusen.

Außer an Kaninchen wurden die drei genannten Substanzen an einer großen Anzahl von Mäusen geprüft. Wegen der sehr verschiedenen Reaktionsweise dieser Tiere wurde für die Auswertung jeder einzelnen Dosis eine Serie von mehreren Tieren angesetzt. Es wurden Mäuse im Gewicht von 13 bis 20 g benutzt; die zu untersuchenden Schlafmittel wurden bis auf Keradorm in destilliertem Wasser gelöst. Keradorm wurde in schwach alkalischer Lösung verabreicht. Für jeden Versuch wurden die Lösungen frisch zubereitet und mit einer Pravazspritze subcutan unter die Rückenhaut injiziert.

Je nach der Größe der angewandten Dosen der drei Schlafmittel trat der Zeitpunkt des Beginnes der ersten Symptome früher oder später ein.

Sie bestanden in einer stets zu beobachtenden mehr oder minder stark ausgeprägten Parese der hinteren Extremitäten, während zunächst die vorderen Extremitäten noch normal reagierten. Mit Zunahme der Resorption der verabfolgten Substanzen erlosch langsam die Fähigkeit, sich auf den vorderen Extremitäten zu halten; die Tiere legten sich auf die Seite.

Auch in diesen Versuchen zeigte es sich allgemein, daß Veronal-Natrium eine tiefere Narkose hervorrief als Veronal-Magnesium und Keradorm.

An dem umfangreichen Tiermaterial, welches zur Verfügung stand, wurde als minimal narkotische Dosis für Veronal-Natrium und Veronal-Magnesium 160 bzw. 170 mg pro kg Körpergewicht festgestellt.

Keradorm dagegen begann erst in einer Dosis von 450 mg pro kg narkotisch zu wirken.

Alle Tiere, denen eine mehr oder minder hohe unternarkotische Dosis injiziert war, zeigten teils keinerlei Wirkung, teils Benommenheit, teils geringere oder stärkere hypnotische Wirkungen. Soweit eine Wirkung erkennbar war, sanken die Tiere etwas in sich zusammen und saßen zusammengekauert regungslos bis zum Erwachen.

Dagegen zeigte sich von den minimal narkotischen Dosen ab aufwärts bei allen Tieren, ehe sie in Narkose verfielen, nach einiger Zeit zunächst eine starke Unruhe und Ataxie. Die Tiere vollführten auf den hinteren Extremitäten tänzelnde Bewegungen und taumelten wie betrunken hin und her. Bald darauf fielen sie auf die Seite, wälzten sich um ihre eigene Achse und verfielen schließlich in Streckkrämpfe, die je nach der verabreichten Dosis stärker oder schwächer waren. Mit Beginn der Narkose ließen die Krämpfe nach, waren aber oftmals noch bis ins narkotische Stadium hinein zu beobachten, ehe sie völlig schwanden.

Veronal-Natrium führte bei 270 mg pro kg Körpergewicht zum Exitus, Veronal-Magnesium schon bei 240 mg. Keradorm mußte in weit höherer Menge verabfolgt werden, um eine entsprechende Wirkung hervorzurufen. Die minimal letale Dosis lag bei 550 mg pro kg.

Die krampfartigen Symptome vor Eintritt der Narkose waren am heftigsten bei der Veronal-Magnesium-Tiergruppe zu bemerken. Es folgte Veronal-Natrium; die schwächsten Krämpfe rief Keradorm hervor.

Da die Wasserlöslichkeit des Veronal-Magnesium schlechter als die des Veronal-Natrium ist, wurde ein Versuch angestellt, um zu prüfen, ob sich mit dem Lösungsmittel auch die Wirkung ändern würde.

Zu diesem Zwecke wurden Veronal-Magnesium und Veronal-Natrium in Aethylenglycol gelöst.

Hierbei ergab sich, daß die Wirkungen der beiden Substanzen bei Lösung in Aethylenglycol kaum einen Unterschied gegenüber ihrer wässerigen Lösung aufwiesen.

C. Ausscheidung.

Die unerwünschten Nebenwirkungen, die Veronal besitzt, sind auf den unvollständigen Abbau des Moleküls und seine langsame Ausscheidung zurückzuführen. Reiche (15) war der erste, der dies auf Grund seiner Untersuchungen feststellte.

Es wurde infolgedessen versucht, durch diuretische Maßnahmen die Veronalausscheidung zu beschleunigen; hierdurch wird jedoch die Dauer der Wirkung nicht verkürzt. Koppanyi (16) neigt daher zu der Annahme, derartige Maßnahmen seien auf die Dauer der Verankerung des Veronals im Gehirn ohne Einfluß.

Von uns wurde die Ausscheidung des Veronal-Magnesium und des Keradorm im Vergleich zu der des Veronal-Natrium untersucht. Zu diesem Zwecke wurden Hunde als Versuchstiere verwendet. Die zu prüfenden Substanzen wurden in Dosen von je 1 g bzw. 0,5 g in kleingehacktes Fleisch gemengt und den Tieren verabreicht.

Veronal-Natrium fand sich in wesentlich größeren Mengen als die beiden anderen Substanzen im Urin wieder.

Hund A schied etwa 90 %, Hund B etwas über 80 % des verfütterten Veronal-Natrium wieder aus. Ein Teil der Substanz ging wohl durch Zerstörung im Organismus verloren. Ein weiterer Teil wird bei der Extraktion des Urins nicht erfaßt; Shonle und seine Mitarbeiter (17) haben diese Menge auf ungefähr 5 % geschätzt.

Die Ausscheidungsquote des Veronal-Magnesium war geringer; sie betrug 81,5 bzw. 72 %.

Keradorm wurde am schlechtesten ausgeschieden. Bei einem Tier konnte nicht einmal die Hälfte der verabfolgten Substanz zurückgewonnen werden; das andere Tier schied etwas über 50 % aus.

Wurde nur 0,5 g Veronal-Magnesium gegeben, so ließen sich etwa 80 % des Mittels zurückgewinnen.

Was die Geschwindigkeit der Ausscheidung betrifft, so erfolgte sie beim Veronal-Natrium anfangs ziemlich rasch, um im Laufe

der Zeit langsam nachzulassen. Die Anfangsausscheidung des Veronal-Magnesium war zunächst gewöhnlich etwas langsamer, nahm dann aber zu, um später wieder abzufallen.

Keradorm zeigte im großen Ganzen das gleiche Verhalten wie Veronal-Natrium, nur war die Anfangsgeschwindigkeit der Ausscheidung im allgemeinen etwas höher.

Aus den Versuchen geht somit hervor, das die Entgiftung in der Hauptsache durch die Ausscheidung erfolgt; der Rest der Substanz muß auf eine andere Weise unschädlich gemacht werden. Hier dürfte hauptsächlich die Oxydation eine Rolle spielen, wie Versuche von Fretwurst, Halberkan und Reiche (18, 19, 20) ergeben haben. Shonle dagegen sieht einen hydrolytischen Vorgang mit Abspaltung von CO_2 und NH_3 und Sprengung der Ringes als Ursache an. (21).

Erwähnt seien noch die Versuche von Koppanyi, (22) der nach Nierenschädigung und -exstirpation bei Hunden und Kaninchen feststellte, daß sich die Tiere von den Folgen einer Veronaldarreichung nicht mehr erholten.

Soweit also Veronal in Frage kommt, dürften demnach die Nieren als der Hauptfaktor für den Entgiftungsvorgang anzusprechen sein.

Faßt man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammen, so ergibt sich folgendes:

Die untersuchten Substanzen bewirken in kleinen Gaben Schlaf, in höheren eine mehr oder minder tiefe Narkose.

Im Verlaufe der Narkose tritt eine erhebliche Abnahme der Atemfrequenz mit starker Volumenverminderung ein. Die Schmerzreflexe bleiben erhalten; die Diurese setzt bisweilen völlig aus.

Veronal-Natrium bewirkt im großen Ganzen eine tiefere und länger andauernde Narkose als Veronal-Magnesium, dagegen sind beim letzteren die motorischen Erregungszustände stärker, wie insbesondere die Versuche an Mäusen zeigten.

Der Tod trat infolge Lähmung des Atemzentrums ein.

Bei sämtlichen Mäusen wurden vor Eintritt der Narkose Krampfzustände (motorische Erregungen) beobachtet.

Die kleinste narkotische Dosis betrug bei Kaninchen

vom Veronal-Natrium 250 mg pro kg,
vom Veronal-Magnesium 250 mg pro kg,
vom Keradorm 400 mg pro kg;

die kleinste tödliche Dosis
vom Veronal-Natrium 450 mg pro kg,
vom Veronal-Magnesium 500 mg pro kg,
vom Keradorm 750 mg pro kg.

Bei Mäusen betrug die kleinste narkotische Dosis
vom Veronal-Natrium 160 mg pro kg,
vom Veronal-Magnesium 170 mg pro kg,
vom Keradorm 450 mg pro kg;
die kleinste tödliche Dosis
vom Veronal-Natrium 270 mg pro kg,
vom Veronal-Magnesium 240 mg pro kg,
vom Keradorm 550 mg pro kg.

Nach Verfütterung von 1 g Substanz schieden Hunde
vom Veronal-Natrium 80 bis 90%,
vom Veronal-Magnesium 72 bis 81,5%,
vom Keradorm etwa 50%
im Urin aus. Die Dauer der Ausscheidung war bei allen drei Substanzen die gleiche (90 bis 140 Stunden). Die Geschwindigkeit der Ausscheidung war anfangs beim Veronal-Natrium und Keradorm am größten, während Veronal-Magnesium zunächst langsam ausgeschieden wurde und erst nach 40 bis 60 Stunden den Höhepunkt der Ausscheidung erreichte.

Veronal-Natrium und Veronal-Magnesium sind somit pharmakologisch und toxikologisch recht gleichartig. Zu Ungunsten des Veronal-Magnesium spricht, daß es — insbesondere bei Mäusen — motorische Erregungszustände hervorrief, die stärker waren als die des Veronal-Natrium. Diese unerwünschte Nebenwirkung wird durch den Zusatz von Brom-iso-valerianylharnstoff im Keradorm weitgehend beseitigt.

Bei Kaninchen tritt die narkotische Wirkung bereits nach kleineren Dosen ein als dem Gehalt an Veronal-Magnesium entspricht, bei Mäusen dagegen erst nach größeren Dosen.

Einen Fortschritt in der Behandlung der Schlaflosigkeit stellt die im Keradorm enthaltene Kombination von Veronal-Magnesium und Bromural nicht dar.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. Keeser für die Überlassung des Themas sowie für die liebenswürdigen Anleitungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Zu weiterem Dank bin ich auch Herrn Oberpfleger Schleier verpflichtet, der mir bei den vielen Versuchen hilfreich zur Seite stand.

Literatur-Verzeichnis.

1. Fischer, E. und v. Mering: Therapie der Gegenwart. Bd. 44. März 1903.
2. Bachem, C.: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 229. 1910.
3. Klimesch, K.: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 172, S. 10. 1933.
4. Kleist, P.: Therapie der Gegenwart. Bd. 45, S. 354. 1904.
5. Hoffmann, A.: Dissertation Gießen 1906.
6. cf. Kleist, P.: Archiv d. Pharmacie. Bd. 242, S. 401. 1904.
7. Starkenstein, E.: Therapeutische Halbmonatshefte Nr. 20. 1921.
8. Jacobj, C. und Roemer, C.: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 66, S. 241.
9. Vogt, M.: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 152, S. 341. 1930.
10. Frei, W. und Grand, H.: Zeitschrift f. d. gesamte exp. Med. Bd. 31, S. 350.
11. Wille, A. W.: Dissertation Hamburg 1934.
12. Kochmann, M.: Handbuch d. exp. Pharmakologie. Bd. 2, S. 111.
13. Hondelink, H.: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 163, S. 662.
14. Jacobj, C. und Roemer, C.: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 66, S. 241.
15. Reiche, F.: Klinische Wochenschrift 1926. S. 2113.
16. Koppanyi, Th., Dille J. M. und Krop, St.: Journal of Pharm. and. Exp. Therapeut. Bd. 52, S. 121. 1934.
17. Shonle, H., Keltsch, A. K., Kempf, G. F. und Swanson, E. E.: Journal of Pharm. and. Exp. Therapeut. Bd. 49, S. 393. 1933.
18. 19. 20. Fretwurst, F., Halberkan, J. und Reiche, F.: Münchener med. Wochenschrift 1932, S. 1429.
21. Shonle, H., Keltsch, A. K., Kempf, G. F. und Swanson, E. E.: Journal of Pharm. and Exp. Therapeut. Bd. 49, S. 393. 1933.
22. Koppanyi, Th., Dille J. M. und Krop, St.: Journal of Pharm. and Exp. Therapeut. Bd. 54, S. 84. 1935.

Lebenslauf.

Am 5. März 1908 wurde ich in Stade als Sohn des Oberschullehrers Heinrich Hinsch geboren. Bis zu meinem 9. Lebensjahre besuchte ich die Knaben-Mittelschule, darauf das Gymnasium in Stade. Im März 1929 bestand ich die Reifeprüfung. Vom Juni 1929 bis zum März 1931 war ich als Laborant an der Zweigstelle Stade der Biologischen Reichsanstalt tätig.

Im Sommersemester 1931 begann ich mein Studium an der Universität Tübingen, setzte es in Göttingen fort und beendete es in Hamburg, wo ich im Februar 1936 die zahnärztliche Prüfung bestand.

Vom 20. April bis zum 13. Juni 1936 besuchte ich das Schulungslager in Jüterbog. Seitdem bin ich als Assistent in der freien Praxis tätig.